

DIE ADRENOZEPTOREN IM MYOMETRIUM DES RINDES

Lothar Steiner

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Komm. Vorstand: Prof. Dr. W. Leidl

Arbeit unter Anleitung von Prof. Dr. M. W. Rüsse

DIE ADRENOZEPTOREN IM MYOMETRIUM
DES RINDES

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Lothar Steiner
aus
München

1972



Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. E. Dahme

Referent: Prof. Dr. M.W. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. P. Walter

Tag der Promotion: 23. 2. 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
III. Material und Methodik	14
1. Material	14
2. Methodik	15
3. Statistische Auswertung	17
IV. Ergebnisse	18
1. Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh nach Noradrenalinzugabe und Wirkung von alpha- und beta-Adreno- zeptoren-Blockade	18
2. Wirkung von Isoproterenol auf die Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh	25
3. Wirkung von Adrenalin und alpha- und beta-Adrenozeptoren-Blockade auf die Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh	27
V. Diskussion	33
VI. Zusammenfassung	37
VII. Summary	38
VIII. Literaturverzeichnis	39

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Die weiblichen Geschlechtsorgane der Säugetiere werden vom autonomen Nervensystem innerviert. Über die Bedeutung dieser Innervation im Hinblick auf die Fortpflanzung bei unseren Haustieren bestehen keine klaren Vorstellungen. Die Übertragung der Nervenimpulse von den postganglionären, sympathischen Neuronen auf die Myometriumzelle erfolgt durch die Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin.

Die Neurotransmitter Noradrenalin und Adrenalin (Catecholamine) reagieren mit spezifischen Rezeptoren - den Adrenozeptoren - in der Membran der glatten Muskelzelle und führen dadurch entweder zu einer Stimulation oder einer Inhibition der Zellfunktionen.

Die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Wirkung der Catecholamine auf die Adrenozeptoren der Myometriumzellen artspezifisch verschieden sein kann (AHLQUIST, 1948). Einen wesentlichen Einfluß auf die Reaktion der Adrenozeptoren hat allem Anschein nach auch die Phase des Sexualzyklus (MARSHALL, 1967).

Untersuchungen über Vorkommen und Verteilung der Adrenozeptoren im Rindermyometrium liegen bisher nicht vor.

II. LITERATUR

Die weiblichen Geschlechtorgane werden durch das autonome Nervensystem innerviert (FRANKENHÄUSER, 1867). Das autonome Nervensystem besteht aus dem sympathischen und parasympathischen System. Es setzt sich aus einer Kette von Neuronen zusammen, die das Erfolgsorgan mit den autonomen Zentren des Hypothalamus verbindet. Der innere Teil dieser Neuronenkette verläuft zwischen dem Hypothalamus und den Zentren im Rückenmark. Der periphere Teil der Neurone erstreckt sich von den Rückenmarkzentren zum Erfolgsorgan. Er besteht aus zwei Neuronen mit einer Synapse. Die sympathischen Synapsen liegen im Allgemeinen in den Paravertebral- und Kollateralganglien, während die parasympathischen Synapsen in Ganglien nahe oder in der Subserosa des Erfolgsorganes liegen. Die Synapsen trennen die peripheren Nerven in praeganglionäre und postganglionäre Neurone.

Die sympathischen Nerven, die die weiblichen Genitalorgane spezie-spezifisch innervieren, verlassen das Rückenmark im Bereich zwischen den letzten Brust- und dem 5. Lendenwirbel (LANGLEY und ANDERSON, 1895). Ihre praeganglionären Nervenfasern ziehen über den Grenzstrang des Sympathicus zum Ganglion mesentericum inferior und teilen sich in die zwei Nervi hypogastrici. Diese wiederum spalten sich in einen dorsalen und ventralen Strang. Der dorsale zieht zum Plexus pelvicus (FRANKENHÄUSER'S Plexus), durch den auch die pa-

rasympathischen Fasern des Sakralsystems laufen. Der ventrale Strang zieht zu Ganglienformationen im dorso-lateralen Teil der Scheidenwand (LANGLEY und ANDERSON, 1896 b). In Denervationsversuchen zeigte SJÖBERG (1967), daß die sympathische Innervation des weiblichen Genitale verschieden lokalisierte, periphere Synapsen aufweist. Die Umschaltung von prae- zu postganglionären adrenergen Neuronen kann einmal im Grenzstrang oder im Ganglion mesentericum inferior oder aber im Plexus pelvicus geschehen. Die Myometriumszellen werden allem Anschein nach nur durch sogenannte kurze sympathische Neurone innerviert. Die Innervation der Blutgefäße hingegen erfolgt durch adrenerge Neurone, deren Synapsen mehr zentral lokalisiert sind (SJÖBERG, 1967). Die postganglionären adrenergen Nerven haben Granula, in denen Noradrenalin gespeichert ist.

Die praeganglionären, parasympathischen Nervenfasern der weiblichen Geschlechtsorgane haben ihren Ursprung im Rückenmark zwischen dem zweiten und vierten Sakralwirbel. Die praeganglionären Fasern (Nervi erigentes) treten an die Geschlechtsorgane über den Plexus pelvicus und über laterale Plexus, die die Arteria uterina media begleiten, heran (REYNOLDS, 1965). Ihre Synapsen liegen in den subserösen und intramuralen Ganglien des Plexus pelvicus im Bereich der breiten Mutterbänder des Uterus (ADHAM, 1969). Von diesen Ganglien aus versorgen die postganglionären, parasympathischen Nervenfasern die glatten Muskel-

zellen der Gefäße, nicht aber die Myometriumzellen. Eine Ausnahme bildet die Ratte, bei der die genannten Fasern allem Anschein nach außer den Blutgefäßen auch die Myometriumzellen versorgen (ADHAM, 1969). LANGLEY und ANDERSON (1895) erhielten nach elektrischer Stimulation der Grenzstrangganglien, des Ganglion mesentericum inferior und der Nervi hypogastrici des Kaninchens Kontraktionen des Uterus, der Vagina und des Oviducts. Stimulation der Sakralnerven hatte keinen Einfluß auf die Kontraktionen des Uterus. Daraus schlossen sie, daß die parasympathischen Sakralnerven sich nicht mit motorischen Fasern an der Innervation der weiblichen Geschlechtsorgane beteiligen.

Die Impulsübertragung zwischen der Nervenzelle und dem Erfolgsorgan wird durch chemische Substanzen, sogenannte Transmitter, hergestellt. Die Überträgerstoffe werden in adrenerge und cholinerge Transmitter eingeteilt. Adrenerge Transmitter sind die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Chemisch unterscheidet sich Adrenalin von Noradrenalin durch die Anwesenheit einer Methylgruppe am Stickstoffatom. Der Nachweis, daß die meisten postganglionären sympathischen Nerven Noradrenalin als Transmitter besitzen, gelang VON EULER (1946). Durch Nervenimpulse werden Noradrenalinmoleküle aus den Granula in den extrazellulären Raum freigesetzt (SJÖBERG; 1967). Adrenalin, das "Notfall"-Hormon des sympathischen Nervensystems, wird im Nebennierenmark und in chrom-

affinen Zellen gebildet und gelangt über den Blutkreislauf zum Wirkungsort (BLOOTEVOGEL, 1927). Chromaffine Zellen wurden von MAXIMOW und BLOOM (1957) im parauterinen Nervengewebe und im Plexus pelvici beschrieben.

Im Jahre 1948 postulierte AHLQUIST, daß die Wirkungen der Catecholamine am Myometrium über zwei verschiedene Rezeptoren in der Zellmembran zustande kommen. Nach dieser Hypothese wird die Erregung der Myometriumzellen durch Catecholamine über sogenannte alpha-Adrenozeptoren und die Hemmung über sogenannte beta-Adrenozeptoren ausgelöst. Die Myometriumzellen besitzen sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren (AHLQUIST, 1948). Die Wirkung der Catecholamine am Myometrium hängt ab von ihrer Reaktion mit alpha- oder beta-Adrenozeptoren. Die Wirkungsart der verschiedenen Catecholamine auf die zwei Adrenozeptorenarten ist unterschiedlich. Adrenalin reagiert sowohl mit alpha- als auch mit beta-Adrenozeptoren. Noradrenalin hat eine große Affinität zu alpha- und fast keine zu beta-Adrenozeptoren. Das synthetische Isopropylnoradrenalin (Isoproterenol) reagiert nur mit beta-Adrenozeptoren, während das ebenfalls synthetische Phenylephrin nur auf alpha-Adrenozeptoren wirkt. Die Wirkung der Catecholamine auf alpha-Adrenozeptoren kann durch alpha-Adrenozeptoren-Blocker aufgehoben werden. Die Wirkung von Isoproterenol und die beta-adrenerge Wirkung des Adrenalins wird durch beta-Adrenozeptoren-Blocker aufgehoben.

AHLQUIST'S Hypothese der Klassifizierung der Adrenozeptoren fand zunächst wenig Anklang. Erst als POWELL und SLATER (1958) die Wirkungen des Dichloroisoprotrenol (DCI) untersuchten und es als eine Blockersubstanz der beta-Adrenozeptoren identifizieren konnten, wurde es möglich, die Wirkungen von Adrenozeptoren genauer zu definieren.

In der Folgezeit wurden weitere beta-Adrenozeptoren-Blocker entwickelt, die zum Teil weit spezifischer als das DCI die beta-Adrenozeptoren inaktivieren. Die beta-Adrenozeptoren-Blocker sind chemisch eng mit den Catecholaminen verwandt. In höheren Dosen zeigen verschiedene dieser Substanzen eine lokalanästhetische Wirkung, wodurch Untersuchungsergebnisse manchmal schwierig zu interpretieren sind (LUCCHESI et al. 1967). In den meisten in-vitro-Untersuchungen findet das Propranolol (Inderal^R ICI) Verwendung, da es fast keine Nebenwirkungen hat.

Die alpha-Adrenozeptoren-Blocker gehören zur Gruppe der Ergot-Alkaloide, zur Gruppe der Imidazol-Derivate (Phentolamin) und zu den beta-Haloalkylamin-Derivaten (Phenoxybenzamin). Phentolamin und die Ergot-Alkaloide reagieren direkt mit dem alpha-Adrenozeptor (FURCHGOTT, 1967).

Im Jahre 1956 fand SUTHERLAND, daß das 3'5'-cyclische Adenosin-Mono-Phosphat im intermediären Stoffwechsel die Wirkung von Adrenalin und Glucagon auf eine Proteinkinase überträgt. Die Proteinkinase wandelt die nicht aktivierte Phosphorylase-b-Kinase in eine akti-

vierte Form um. Die aktivierte Phosphorylase-b-Kinase bewirkt dann die Umwandlung der Phosphorylase-b (Molekulargewicht 185.000) in die Phosphorylase-a (Molekulargewicht 370.000). Die Phosphorylase-a ist bei der Umsetzung von Glycogen in Glucose-1-Phosphat beteiligt.

MURAD et al. (1962) gelang der Nachweis, daß Adrenalin das intrazelluläre 3'5'-cyclische AMP in der Leber durch Stimulation der Adenylcyclase steigert und daß diese Wirkung durch DCI aufgehoben wird. Die Adenylcyclase ist ein Enzym der Zellmembran, daß die Bildung von 3'5'-cyclischem AMP aus Adenosintriphosphat katalysiert. In der folgenden Zeit wurde die Aktivität der Adenylcyclase im Hinblick auf die Catecholaminwirkung mit und ohne spezifischen Blocker in verschiedenen Geweben untersucht.

ROBISON, BUTCHER und SUTHERLAND (1967 a) fanden, daß beta-adrenerge Wirkungen im Allgemeinen mit einem Anstieg der Adenylcyclase-Aktivität und damit einer Steigerung des 3'5'-cyclischen AMP in der Zelle einhergehen. Sie folgerten aus ihren Arbeiten, daß der beta-Adrenozeptor ein integrales Element des Adenylcyclase-Systems in den Geweben ist, wo beta-Adrenozeptoren vorkommen. Studien über die Wirkung von Isoproterenol und beta-Adrenozeptoren-Blockern am isolierten Rattenuterus von DOBBS und ROBISON (1968) unterstützen die Hypothese, daß die relaxierende Wirkung des Adrenalins und des Isoproterenols durch einen Anstieg des intrazellulären 3'5'-cyclischen AMP hervorgerufen wird. Der Anstieg

war dabei zeitlich mit der Relaxation und einer Reduktion des intrazellulären Ca^{2+} gekoppelt. Die Wirkung des Isoproterenols auf das 3'5'cyclische AMP und auf den Tonus der Muskulatur konnte durch Propranolol, einen beta-Adrenozeptoren-Blocker aufgehoben werden. Konzentrationen, die zu gering waren, um einen Einfluß auf das 3'5'cyclische AMP zu besitzen, führten zu keiner Relaxation. Unbekannt ist bisher noch der Mechanismus, durch den Adrenalin und Isoproterenol den Anstieg des 3'5'cyclischen AMP herbeiführen.

Während der Einfluß der Catecholamine auf den beta-Adrenozeptor heute als gesichert gilt, scheint Oxytocin einen anderen Wirkungsmechanismus zu besitzen. Von vielen Untersuchern wurden Veränderungen der electrophysiologischen Vorgänge und der Ionenkonzentration in Myometriumzellen nach Oxytocinzugabe berichtet (CALDEYRO-BARCA, 1965, KURIYAMA und CSAPO, 1963, MARSHALL, 1968, KAO, 1967). Alle diese Versuche zeigten, daß Oxytocin keinen Einfluß auf die Adrenozeptoren der Myometriumzellen hat.

DIAMOND und BRODY (1966 b) fanden, daß im Myometrium der Ratte die Umwandlung von Phosphorylase-b in Phosphorylase-a abhängig ist vom Muskeltonus. Der Spiegel der Phosphorylase-a war hoch während der Kontraktionsphase und niedrig während der Relaxation. Stimulierende Mittel, wie Ba Cl_2 und Oxytocin steigerten die intrazelluläre Konzentration der Phosphorylase-a. Untersuchungen von DOBBS und ROBISON (1968) zeigten, daß nach Zugabe von Oxytocin und Ba Cl_2 keine Beeinflus-

sung des 3'5'cyclischen AMP in glatten Muskelzellen des Rattenmyometriums auftrat.

DALE (1906), CLARK (1933) und zuletzt AHLQUIST (1948) betonten die Abhängigkeit der Catecholaminwirkung auf Adrenozeptoren vom hormonalen Status des Myometriums.

Die Wirkung der Stimulation der Nervi hypogastrici und damit von Noradrenalin auf das Myometrium des Kaninchens in Abhängigkeit vom Zyklusstadium untersuchten MILLER und MARSHALL (1965). Sie beobachteten, daß nach Oestrogen- und Progesteron-Behandlung der Tiere (70 mg Oestradiol 4 Tage lang, anschließend 5 Tage lang 5 mg Progesteron) die Nervenstimulation zu Uteruskontraktionen sowohl bei den unbehandelten als auch bei den mit Oestrogenen behandelten Kaninchen führte. Vorbehandlung mit Oestrogenen und Progesteron gleichzeitig inhibierte die Kontraktionen des Myometriums. Weiterhin zeigte sich, daß die Uteri der mit Oestrogenen behandelten Kaninchen durch Phentolamin in ihren Kontraktionen gehemmt wurden. Die Inhibition der uterinen Motilität der mit Oestrogenen und Progesteronen behandelten Kaninchen wurde durch den beta-Adrenozeptoren-Blocker Propranolol aufgehoben. Aus diesen Beobachtungen schlossen die Autoren, daß die Adrenozeptoren am Myometrium von mit Oestrogenen behandelten Tieren vorwiegend excitatorischer Natur (alpha-Adrenozeptoren) sind, während die am mit Oestrogenen und Progesteron behandelten Myometrium vorwiegend inhibitorischer Natur (beta-Adrenozeptoren) sind.

MARSHALL (1967) beobachtete, daß Noradrenalin (4×10^{-7} bis $1,2 \times 10^{-5} \text{M}$) den Uterus von ovariectomierten Ratten, behandelt mit einer Kombination von Oestrogenen und Progesteron, in-vitro hemmte. Durch den beta-Adrenozeptoren-Blocker Propranolol wurde die Inhibition aufgehoben und in eine Excitation umgewandelt. Der Uterus von Ratten, die nur mit Oestrogenen behandelt waren, wurde durch Noradrenalin stimuliert und die Wirkung konnte durch den alpha-Adrenozeptoren-Blocker Phentolamin in eine Hemmung umgewandelt werden. Noradrenalin (10^{-7} bis 10^{-5}M) relaxierte das Rattenmyometrium während der Früh- und Mittelgravidität. Weiter wurde die Noradrenalinwirkung, nach Behandlung mit Propranolol, in eine Stimulation umgewandelt. Diesen Ergebnissen zufolge nahm MARSHALL an, daß die Oestrogene die Empfindlichkeit der alpha-Adrenozeptoren für Noradrenalin steigern müßten.

Der Frage, ob mit dem unterschiedlichen, hormonalen Einfluß auf das Myometrium eine Veränderung im Noradrenalingehalt der postganglionären, adrenergen Neurone einhergeht, ging SJÖBERG (1967) nach. Ihm gelang der Nachweis, daß Oestrogene in den postganglionären, adrenergen Neuronen des Myometriums eine erhöhte Noradrenalinspeicherung herbeiführen. Im Meerschweinchenuterus konnte er während der Frühgravidität und beim nicht graviden Myometrium nach Behandlung mit 17-beta-Oestradiol einen Anstieg des Noradrenalingehaltes nachweisen. Mit fortschreitender Trächtigkeit wurde ein deutlicher Abfall der Noradrenalinkonzentration in den

postganglionären Nerven des Uterus registriert.

Untersuchungen von HECHTER et al. (1967) und SINGHAL und LAFRENIERE (1971) lassen erkennen, daß das 3'5'-cyclische AMP einen ähnlichen Effekt wie die Oestrogene auf die Ribonucleinsäure (RNS) der Myometriumszellen, die Glycogenkonzentration und auf die Aktivität von verschiedenen, Kohlenhydrate metabolisierenden Enzymen im Myometrium von Ratten hat. Die Untersucher schlossen daraus, daß Oestrogene zu einer Steigerung der Membran-Adenylcyclase-Aktivität führen. Dadurch wird als zweiter Schritt der Hormonwirkung die Konzentration des 3'5'-cyclischen AMP in den glatten Muskelzellen des Uterus erhöht.

Neben den Einflüssen der Sexualsteroidhormone auf die Adrenozeptoren des Myometriums sind bisher eine Reihe von Speziesunterschieden bei gleichem hormonalen Status bekannt. Eine Zusammenfassung der Catecholaminwirkungen auf die Adrenozeptoren der verschiedenen Spezies finden wir bei MILLER (1967), BÜLBRING (1970) und MARSHALL (1967).

Nach Oestrogenbehandlung von Ratten (MARSHALL, 1967), Meerschweinchen (HERMANSEN, 1961) und Kaninchen (WILFMS et al. 1966) führte Noradrenalin und Adrenalin zu einer Stimulation der Kontraktionsleistung des Myometriums. Eine Ausnahme davon bildet die Katze im Oestrus, deren Myometrium durch die genannten Catecholamine relaxiert wird. Noradrenalin und Adrenalin scheinen nach Oestrogenbehandlung oder im Oestrus mit

alpha-Adrenozeptoren zu reagieren. Diese Reaktion führt zu einer Stimulation der Kontraktionsleistung des Myometriums. Im Gegensatz dazu wirken Noradrenalin und Adrenalin im Myometrium der Katze in der Oestrusphase auf beta-Adrenozeptoren ein (TSAI und FLEMING, 1964). Das Myometrium wird dadurch relaxiert.

Im Dioestrus und nach Progesteronbehandlung resultierte nach Noradrenalin- und Adrenalinzugabe im Myometrium der Ratte (MANN, 1949), des Kaninchens (WILLEMS et al. 1965) und der Katze (ROBSON und SCHILD, 1938) eine Relaxation. Diese Reaktion scheint durch beta-Adrenozeptoren auf das Myometrium übertragen zu werden, da Propranolol die Relaxation in eine Stimulation umwandelte (WILLEMS et al. 1965).

In-vitro-Praeparationen von graviden Katzenuteri wurden durch Noradrenalin und Adrenalin in ihrer Kontraktionsleistung stimuliert. Die Stimulation kam durch eine Wirkung der Catecholamine auf alpha-Adrenozeptoren zustande, da Phentolamin die Excitation unterdrückte (BÜLBRING et al. 1968, VOGT, 1961). Das Myometrium des Schafes verhält sich nach Adrenalinzugabe anders. Es wird durch Adrenalin relaxiert (GUNN, 1944). Untersuchungen über die Wirkung von Noradrenalin auf in-vitro-Praeparationen des Schafuterus liegen bisher nicht vor.

Die Wirkung der Catecholamine und des Oxytocins auf die Kontraktilität der glatten Uterusmuskulatur bei verschiedenen Tierarten wurde von vielen Arbeits-

kreisen untersucht. Aus diesem Grunde haben wir eine Fülle von Informationen über die Wirkung von Catecholaminen auf das Myometrium der verschiedenen Tierespezies und des Menschen (MILLER, 1967). Über die Motilität des Myometriums der Kuh nach Catecholaminzugabe ist jedoch bisher sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht noch nicht systematisch gearbeitet worden.

Von EVANS und MILLER (1936) wurden Untersuchungen über die Motilität des Rindermyometriums in verschiedenen Zyklusstadien durchgeführt. Sie berichteten von verstärkten Uteruskontraktionen im Oestrus im Vergleich zum Dioestrus. BENESCH und STEINMETZER (1936) registrierten die Uteruskontraktionen beim lebenden Rind im Puerperium nach Injektion von Chinin, Lentin und Oxytocin. Es zeigte sich, daß diese Substanzen in niedrigen Konzentrationen die Kontraktionen des Myometriums der Kuh verstärken. CUPPS und ASDELL (1944) berichteten über physiologische und pharmakologische Veränderungen im Myometrium der Kuh in Beziehung zum Zyklus. HAYS und VAN DEMARK (1951) beobachteten, daß Adrenalin Kontraktionen des bovinen Myometriums, die durch Oxytocin ausgelöst wurden, hemmt. In Anlehnung an AHLQUIST'S Rezeptorkonzept (1948) erörterten sie die Möglichkeit einer Anwesenheit von hemmenden Rezeptoren im Myometrium der Kuh.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, im in-vitro Versuch Vorkommen und Reaktionsfähigkeit der Adrenozeptoren im Myometrium des Rindes in den verschiedenen Stadien des generativen Geschehens zu bestimmen.

III. MATERIAL UND METHODIK

1. Material

Die Untersuchungen wurden an Myometriumsstreifen von 120 Rindern vorgenommen. 30 Minuten nach Tötung der Tiere wurde aus der großen Kurvatur des Uterus ein 5 cm langes Segment entnommen und in Nährlösung von 20° C innerhalb einer Stunde ins Labor transportiert. Die Zyklusstadien wurden auf Grund makroskopischer Befunde an den Ovarien bestimmt. Die Altersbestimmung der Embryonen und Foeten erfolgte nach WINTERS, GREEN und COMSTOCK (1953). Die Myometriumstreifen (10 mm x 5 mm x 2 mm) wurden aus dem stratum longitudinale eines Uterushornes, dessen Ovar Follikel oder Corpus luteum besaß, entnommen. Nach der Praeparation wurde der Muskelstreifen in ein Organbad mit 40 ml Nährlösung nach GILLESPIE (1962) verbracht. Die Temperatur wurde durch einen Thermostaten konstant bei 38° C gehalten.

Die Nährlösung hatte folgende Zusammensetzung:

NaCl 133,3 mM, KCl 4,7 mM, NaHCO₃ 16,3 mM

NaH₂PO₄ 1,37 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 0,5 mM

Glucose 7,7 mM

Die Nährlösung wurde ständig mit Carbogen, einem Gemisch von 5 % CO₂ und 95 % O₂, durchperlt. CaCl₂ wurde der Lösung zugesetzt, nach dem diese zuvor 15 Minuten mit Carbogen durchperlt wurde. Der pH der Lösung betrug 7,0.

2. Methodik

Die Kontraktionsleistung des Myometriumstreifens wurde mit einem isometrischen Meßsystem erfaßt, das aus einem induktiven Zug- und Druckaufnehmer HBM⁺ Typ Q 11, einem Trägerfrequenz-Meßverstärker HBM KWS 3071 und einem Clevite-Brush-Tintenschreiber Mark 220 für die Aufzeichnung der Muskelkontraktionen bestand. Der Brush-Tintenschreiber lief mit einem Papiervorschub von 5 mm/min. Die zu messende Kraft wird im induktiven Zug- und Druckkraftaufnehmer durch ein Federglied aufgenommen. Die elastische Verformung des Federgliedes - ein Maß für die einwirkende Kraft - wird mit Hilfe eines induktiven Meßelementes in ein der einwirkenden Kraft proportionales, elektrisches Ausgangssignal umgewandelt, das dann im Träger-Frequenz-Meßverstärker verstärkt wird.

Vor Beginn des Versuches wurde über einen Mikromanipulator auf dem Myometriumstreifen eine Vorspannung von 1 g gegeben und ihm dann 30 Minuten Zeit gewährt, sich anzupassen. Während dieser Zeit fiel die Spannung um 0,2 bis 0,4 g ab. Nach ungefähr 30 Minuten traten in der Regel Spontankontraktionen des Myometriums auf. Die Spannungsverhältnisse wurden während des ganzen Versuches nicht verändert. Die verschiedenen Prüfsubstanzen wurden während eines Versuches in den entsprechenden Verdünnungen in Eiswasser aufbewahrt. Sie wurden täglich frisch aus tiefgefrorenen (-20° C) Stammlösungen angesetzt. Die Zugabemenge betrug jeweils 1 ml.

+ Hottinger-Baldwin-Meßtechnik Darmstadt

Sie wurde mit einer 1 ml fassenden Injektionsspritze während der Periode der Ruhespannung zwischen zwei Kontraktionen in das Organbad eingebracht. Die Adrenozeptoren-Blocker wurden in den entsprechenden Konzentrationen direkt der Nährflüssigkeit zugesetzt. Nach einer Einwirkungszeit von 20 Minuten entfalteten die Blocker ihre volle Wirkung auf die Adrenozeptoren der Muskelstreifen. Die Prüfsubstanzen konnten im Organbad von der Zugabe an 3 Minuten auf die Muskelstreifen einwirken. Nach Ablauf von 3 Minuten wurden die Prüfsubstanzen durch mehrmaliges Spülen mit Nährlösung ausgewaschen. Die Myometriumstreifen zeigten dann die gleichen Spontankontraktionen wie vor der Zugabe der Substanzen. Folgende Substanzen wurden verwendet:

L-Noradrenalin-L-tartrat (Monohydrat, Schuchardt
München)

L-Adrenalinhydrogen-L-tartrat (Schuchardt München)

dl-Isoproterenol-HCL (Sigma Chemical Company)

Oxytocin synthetisch (Syntocinon^R-Sandoz)

Phentolamin-HCL (Regitin^R, Ciba Pharmaceutical
Company)

Propranolol-HCL (Dociton^R, Rhein-Pharma-ICI,
Arzneimittel GmbH)

Die Kontraktionsleistung der Myometriumstreifen vor und nach Zugabe der zu testenden Substanzen wurde durch Planimetrieren der auf dem Schreiber registrierten Kurven bestimmt. Es wurden jeweils die Kontraktionen gemessen, die innerhalb von 3 Minuten nach Zugabe der Testsubstanz auftraten.

3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen erfolgte mit Hilfe des t-Testes nach STUDENT (BONNIER und TEDIN 1957, SACHS, 1968).

IV. ERGEBNISSE

Nach einer Vorlaufszeit von 30 Minuten bei einer Anfangsspannung von 1 g zeigten die Myometriumstreifen in der Regel Spontankontraktionen. Ihnen ging ein Abfall der Ruhe-Spannung um 0,3 g voraus. Die dabei zu messende Kontraktionsleistung war bei Myometriumstreifen von Rindern während des Oestrus durchschnittlich $49,3 \pm 12,3 \text{ mm}^2/3 \text{ min}$, im Dioestrus $30,8 \pm 10,2 \text{ mm}^2/3 \text{ min}$ und in der Gravidität $61,5 \pm 20,1 \text{ mm}^2/3 \text{ min}$.

Phentolamin und Propranolol hatten in einer Konzentration von jeweils $10 \mu\text{g/ml}$ Nährlösung keine Wirkung auf die Spontanaktivität der Myometriumstreifen.

Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Oxytocinzugabe sind in Tab.I zusammengestellt. Erst ab einer Badkonzentration von 0,25 I.m U. Oxytocin/ml Nährlösung wird eine Wirkung erkennbar. Bei 25 I.m U. Oxytocin/ml Nährlösung war in der Regel eine submaximale Kontraktionsleistung zu erkennen. Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen von Tieren während des Oestrus, Dioestrus und der Gravidität unterschieden sich nicht (Tab.I). Höhere Konzentrationen von Oxytocin ergaben eine tetanische Kontraktion der Muskelstreifen.

1. Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh nach Noradrenalinzugabe und Wirkung von alpha- und beta-Adrenozeptoren-Blockade

Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Noradrenalinzugabe sind in Tab.II zusammengefaßt.

Tab. I: Kontraktionsleistung der Spontanaktivität des Myometriums der Kuh und ihre Beeinflussung durch Oxytocin

Stadium	n ^a	Spontan- aktivität	0,0025	0,025	0,25	2,5	25
Oestrus	15	49,3 ^e ± 12,3	50,6 ^b ± 20,4 ^c	51,3 ± 21,7	77,3 ± 30,2	126,0 ± 38,6	176,1 ± 48,3
Dioestrus	15	30,8 ± 10,2	28,5 ± 12,3	31,5 ± 14,3	59,7 ± 24,8	104,3 ± 28,2	155,4 ± 39,0
Gravidität	15	61,5 ^f ± 20,1	55,4 ± 24,0	58,7 ± 22,4	98,9 ± 38,8	136,2 ± 51,0	198,2 ± 53,5

a) Stichprobenumfang

c) Standardabweichung

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min

d) International milli Unit

e) Unterschiede in der Kontraktionsleistung zwischen Oestrus und Dioestrus signifikant mit $p < 0,05$

f) Unterschiede in der Kontraktionsleistung zwischen Gravidität und Dioestrus signifikant mit $p < 0,001$

Tab. II: Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh nach Noradrenalinzugabe

Stadium	n ^a	Spontanaktivität	0,25 I.m U. ^d Oxytocin/ml Nährlösung	0,25	2,5	25	250
Oestrus	15	49,3 ^b ± 12,3 ^c	77,3 ± 30,2	51,0 ± 16,6	62,5 ± 22,4	83,8 ± 28,7	150,1 ± 50,2
Dioestrus	15	30,8 ± 10,2	59,7 ± 24,8	31,2 ± 8,3	51,6 ± 15,2	79,2 ± 29,4	134,3 ± 50,1
Gravidität	15	61,5 ± 20,1	98,9 ± 38,9	62,0 ± 20,4	85,7 ± 24,6	124,7 ± 40,1	164,2 ± 49,6

a) Stichprobenumfang

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min

c) Standardabweichung

d) International milli Unit

Die Zugabe von Noradrenalin in Dosen größer als 2,5 ng/ml Nährlösung hatte in den Muskelstreifen während des Oestrus, Dioestrus und der Gravidität einen excitatorischen Effekt. Eine submaximale Wirkung wurde in allen Phasen des generativen Geschehens bei der Konzentration von 250 ng Noradrenalin/ml Nährlösung erreicht.

Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Noradrenalin + Oxytocinzugabe sind in Tab. III zusammengestellt. Die Kombination von Noradrenalin und einer gleichbleibenden Oxytocinkonzentration von 0,25 I.m U/ml Nährlösung ergab eine Stimulation der Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen, die niedriger war als die Summe der Einzelwerte zusammen. Schon ab einer Badkonzentration von 0,25 ng Noradrenalin/ml Nährlösung war eine Wirkung erkennbar. Bei 250 ng Noradrenalin/ml Nährlösung war in der Regel eine submaximale Kontraktionsleistung zu sehen. Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen von graviden Tieren waren höher als die von Tieren im Oestrus und diese wiederum höher als die Kontraktionsleistungen von Tieren im Dioestrus (Tab. III).

Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach alpha- und beta-Adrenozeptoren-Blockade sind in den Tabellen IV und V zusammengestellt. Die submaximalen Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Noradrenalin + Oxytocinzugabe wurden durch Propranolol nicht beeinflusst.

Bei der Zugabe von Phentolamin in der Konzentration von $10\mu\text{g/ml}$ Nährlösung wurden die, durch Noradrenalin in

Tab. III: Kontraktionsleitung des Myometriums der Kuh nach Zugabe von Noradrenalin und Oxytocin

Stadium	n ^a	Spontanaktivität	Noradrenalin ng/ml Nährlösung	+	0,25 I.m.U. ^d Oxytocin/ml Nährlösung
			0,25	2,5	25
					250
Oestrus	15	49,3 ± 12,3 ^c	96,6 ± 34,1	110,5 ± 34,9	145,3 ± 44,6
					249,2 ± 50,6
Dioestrus	15	30,8 ± 10,2	59,5 ± 20,0	88,7 ± 34,2	143,5 ± 43,0
					215,3 ± 53,5
Gravidität	15	61,5 ± 20,1	157,3 ± 34,7	188,6 ± 35,4	243,9 ± 34,6
					281,2 ± 50,0

a) Stichprobenumfang

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min

c) Standardabweichung

d) International milli Unit

Tab. IV: Durch Noradrenalin und Oxytocin hervorgerufene Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh
nach alpha-Adrenozeptoren-Blockade

Stadium	n ^a	0,25 I.m U. ^d Oxytocin/ml Nährlösung	0,25 I.m U. Oxytocin/ 250 ng Noradrenalin/ ml Nährlösung	0,25 I.m U. Oxytocin/ 250 ng Noradrenalin/ 10 µg Phentolamin/ ml Nährlösung	p ^e
Oestrus	10	77,3 ^b ± 30,2 ^c	231,8 ± 42,7	73,5 ± 28,7	< 0,001
Dioestrus	10	59,7 ± 24,8	228,1 ± 47,9	50,6 ± 20,7	< 0,001
Gravidität	10	98,9 ± 38,9	278,8 ± 51,6	62,9 ± 13,8	< 0,001

a) Stichprobenumfang
b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min
c) Standardabweichung
d) International milli Unit
e) Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab. V: Durch Noradrenalin und Oxytocin hervorgerufene Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh
nach beta-Adrenozeptoren-Blockade

Stadium	n ^a	0,25 I.m U. ^d Oxytocin/ml Nährlösung	0,25 I.m U. Oxytocin/ 250 ng Noradrenalin/ ml Nährlösung	0,25 I.m U. Oxytocin/ 250 ng Noradrenalin/ 10 µg Propranolol/ml Nährlösung	p ^e
Oestrus	15	77,3 ^b ± 30,2 ^c	249,2 ± 50,5	214,3 ± 52,8	n.s. ^f
Dioestrus	15	59,7 ± 24,8	215,3 ± 53,5	239,5 ± 35,3	n.s.
Gravidität	15	98,9 ± 38,9	281,2 ± 50,0	290,4 ± 41,8	n.s.

a) Stichprobenumfang

e) Irrtumswahrscheinlichkeit

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min

f) n.s. = nicht signifikant

c) Standardabweichung

d) International milli Unit

allen Phasen des generativen Geschehens hervorgerufenen submaximalen Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen geblockt. Die Kontraktionsleistungen nach alpha-Adrenozeptoren-Blockade wurden auf das Niveau der 0,25 I.m U. Oxytocin-Wirkung gesenkt (Tab. IV).

2. Wirkung von Isoproterenol auf die Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh

In Tab. VI sind die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Isoproterenolzugabe zusammengestellt. Die Versuche mit Isoproterenol zeigten, daß dieses Amin mit beta-agonistischer Wirkung einen inhibitorischen Effekt auf das Myometrium des Rindes ausübte, der in einer Hemmung der Kontraktionsleistung der Spontankontraktionen bestand. Die Myometriumstreifen wurden mit 0,25 I.m U. Oxytocin/ml Nährlösung, dem Vergleichsstandardoxytocin, stimuliert. Isoproterenol hatte in Konzentrationen kleiner als $2,5 \mu\text{g/ml}$ Nährlösung keine Wirkung auf die Spontanaktivität und die Reaktion des Myometriums auf die Oxytocinstimulation. Bei $2,5 \mu\text{g}$ Isoproterenol/ml Nährlösung war eine deutliche Hemmung der Kontraktionsleistung der Myometriumstreifen in allen Phasen des generativen Geschehens zu erkennen.

In der Konzentration von $10 \mu\text{g/ml}$ Nährlösung hob Propranolol die durch Isoproterenol hervorgerufene Hemmung der Kontraktionsleistung der Myometriumstreifen auf. Im Oestrus, im Dioestrus und in der Gravidität ergab sich nach beta-Adrenozeptoren-Blockade der Oxytocin-Vergleichswert (Tab. VI).

Tab. VI: Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh nach Isoproterenolzugabe und
beta-Adrenozeptoren-Blockade

Stadium	n ^a	Spontan- aktivität	0,25 I.m U ^d Oxyto- cin/ml Nährlösung	0,25 I.m U. Oxytocin	0,25 I.m U.Oxytocin	p ^e	0,25 I.m U.Oxytocin
				250 ng	2,5 µg		2,5 µg
				mol/ml Nährlösung	mol/ml Nährlösung		mol/ml Nährlösung
							10 µg Propranolol
Oestrus	5	53,8±16,9	87,3 ^b ± 30,2 ^c	86,0 ± 21,7	29,0 ± 18,0	<0,005	97,2 ± 36,3
Dioestrus	5	34,9±12,5	54,2 ± 24,8	53,1 ± 12,9	22,8 ± 9,2	<0,025	69,2 ± 17,1
Gravidität	5	58,2±20,7	84,7 ± 28,9	79,0 ± 12,9	32,8 ± 15,2	<0,025	107,2 ± 17,7

a) Stichprobenumfang

d) International milli Unit

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min

e) Irrtumswahrscheinlichkeit

c) Standardabweichung

3. Wirkung von Adrenalin und alpha- und beta-adrenozeptoren-Blockade auf die Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh

Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Adrenalinzugabe sind in Tab. VII zusammengefaßt. Im Oestrus und in der Gravidität war ab einer Badkonzentration von 2,5 ng Adrenalin/ml Nährlösung eine excitatorische Wirkung erkennbar. Im Dioestrus zeigte sich bei der Konzentration von 0,25 ng Adrenalin/ml Nährlösung zunächst ein geringer excitatorischer Effekt, der mit steigender Konzentration in eine Inhibition der Myometriumstreifen überging und eine submaximale Hemmung der Kontraktionsleistung bei 250 ng Adrenalin/ml Nährlösung hatte. Bei 250 ng Adrenalin/ml Nährlösung war im Oestrus und in der Gravidität eine submaximale Kontraktionsleistung zu erkennen. Bei 2,5 µg Adrenalin/ml Nährlösung zeigten die Muskelstreifen in allen Phasen des generativen Geschehens eine biphasische Reaktion. Diese Reaktion war gekennzeichnet durch eine Stimulation des Myometriums, an die sich eine Relaxation von 6 Minuten anschloß. Die Dauer der Stimulation betrug im Oestrus in der Regel 1 Minute, im Dioestrus und in der Gravidität 2 Minuten.

Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Adrenalin und Adrenozeptoren-Blockade sind in den Tab. VIII und IX zusammengestellt. Die submaximalen Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nach Adrenalinzugabe wurden durch Phentolamin auf das Niveau

der Spontanaktivität geblockt. Weiterhin wurde die biphasische Reaktion nach $2,5\mu\text{g}$ Adrenalin/ml Nährlösung in allen Phasen des generativen Geschehens durch Phenolamin in eine Relaxation umgewandelt, die unter der Höhe der Vorspannung lag. Die anfängliche Stimulation innerhalb der biphasischen Reaktion war nicht mehr zu erkennen.

Bei der Zugabe von Propranolol in der Konzentration von $10\mu\text{g}/\text{ml}$ Nährlösung wurden die durch Adrenalin im Oestrus und in der Gravidität hervorgerufenen submaximalen Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen nicht beeinflusst. Im Dioestrus wurde die submaximale Hemmung der Kontraktionsleistung der Myometriumstreifen in eine Excitation umgewandelt. Die bei $2,5\mu\text{g}$ Adrenalin/ml Nährlösung beobachtete biphasische Reaktion der Myometriumstreifen zeigte nach Propranolol nur mehr eine stimulatorische Phase. Deren Werte lagen über den Kontraktionsleistungen der biphasischen Reaktion ohne Propranolol. Die Kontraktionsleistungen der Myometriumstreifen bei einer Adrenalinkonzentration von $2,5\mu\text{g}/\text{ml}$ Nährlösung lagen nach Propranolol über denen, die durch 250ng Adrenalin/ml Nährlösung ausgelöst wurden.

Tab. VII: Durch Adrenalin hervorgerufene Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh

Stadium	n ^a	Spontan- aktivität	Adrenalin ng/ml Nährlösung					
		0,25	2,5	25	250	2500		
Oestrus	6	70,0 ^b ± 20,9 ^c	84,1 ± 18,7	142,2 ± 20,1	162,4 ± 32,4	212,3 ± 25,0	107,5 ± 5,6	biphasisch
Dioestrus	6	28,1 ± 10,7	64,6 ± 20,2	51,8 ± 12,1	44,2 ± 5,2	30,0 ± 5,1	180,4 ± 32,8	biphasisch
Gravidität	6	85,5 ± 22,7	102,7 ± 20,4	128,3 ± 22,5	174,2 ± 25,7	201,8 ± 23,2	212,6 ± 20,4	biphasisch

a) Stichprobenumfang

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min

c) Standardabweichung

Tab. VIII: Durch 250 ng Adrenalin/ml Nährlösung hervorgerufene Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh nach Adrenozeptoren-Blockade

Stadium	n ^a	Spontan- aktivität	250 ng Adrenalin /ml Nährlösung	250 ng Adrenalin 10 μ g Phentolamin /ml Nährlösung	p ^d	250 ng Adrenalin /ml Nährlösung	250 ng Adrenalin 10 μ g Propranolol /ml Nährlösung	P
Oestrus	6	70,1 $\pm$ 20,9	213,3 ^b $\pm$ 25,0 ^c	68,2 $\pm$ 14,2	<0,001	224,1 $\pm$ 38,2	198,4 $\pm$ 31,6	n.s.
Dioestrus	6	28,1 $\pm$ 10,7	30,0 $\pm$ 4,1	22,9 $\pm$ 5,4	n.s. ^e	38,7 $\pm$ 8,5	198,9 $\pm$ 20,1	<0,001
Gravidität	6	85,5 $\pm$ 22,7	201,8 $\pm$ 23,2	70,8 $\pm$ 16,2	<0,001	215,9 $\pm$ 26,2	212,6 $\pm$ 35,7	n.s.

a) Stichprobenumfang

d) Irrtumswahrscheinlichkeit

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min e) n.s. = nicht signifikant

c) Standardabweichung

Tab. IX: Durch 2,5 μg Adrenalin/ml Nährlösung hervorgerufene Kontraktionsleistung des Myometriums der Kuh
nach Adrenozeptoren-Blockade

Stadium	n ^a	Spontan- aktivität	2,5 μg Adrenalin /ml Nährlösung	2,5 μg Adrenalin 10 μg Phentolamin /ml Nährlösung	p ^d	2,5 μg Adrenalin /ml Nährlösung	2,5 μg Adrenalin 10 μg Propranolol /ml Nährlösung	P
Oestrus	6	87,5 $\pm$ 18,1	107,5 $\pm$ 16,5 ^c biphasisch	9,8 $\pm$ 2,4	<0,001	112,6 $\pm$ 26,9	246,6 $\pm$ 34,0	<0,001
Dioestrus	6	48,4 $\pm$ 12,8	180,4 $\pm$ 32,8 biphasisch	4,3 $\pm$ 2,3	<0,001	178,3 $\pm$ 31,1	282,1 $\pm$ 40,8	<0,001
Gravidität	6	91,2 $\pm$ 26,5	112,6 $\pm$ 20,4 biphasisch	6,2 $\pm$ 1,8	<0,001	220,5 $\pm$ 34,7	286,8 $\pm$ 48,2	<0,001

a) Stichprobenumfang

c) Standardabweichung

b) Mittelwerte der Kontraktionsleistung in mm²/3 min

d) Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab. X: Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf das Myometrium des Rindes in verschiedenen Stadien des Zyklus und während der Gravidität

Tierart	Stadium	Wirkung von	
		Noradrenalin	Adrenalin
Rind	Oestrus	+	+ oder biphasisch
	Dioestrus	+	- oder biphasisch
	Gravidität	+	+ oder biphasisch

+ Stimulation

- Relaxation

V. DISKUSSION

Die hier dargelegten Untersuchungsergebnisse zeigen, daß in-vitro Myometriumstreifen von Rindern während des Oestrus, des Dioestrus und der Gravidität durch Noradrenalin, den Neurotransmitter der postganglionären, sympathischen Neurone stimuliert werden. Die Schwellendosis für die stimulatorische Wirkung liegt in allen untersuchten Phasen des generativen Geschehens gleichermaßen bei 25 ng Noradrenalin/ml Nährlösung.

In der geschilderten Versuchsanordnung traten in der Regel nach der Äquilibrationszeit Spontankontraktionen auf, die in ihrer unterschiedlichen Stärke die Auswertung der Noradrenalinwirkung erschwerten. Deshalb wurde in einer zweiten Versuchsserie eine zuvor ermittelte Schwellendosis Oxytocin (0,25 I.m U./ml Nährlösung) mit Noradrenalin kombiniert. Nach der Vorgabe von Oxytocin genügten Noradrenalindosen von 25 ng/ml Badflüssigkeit, um eine stärkere Kontraktion als nach Oxytocin allein in den Myometriumstreifen auszulösen.

Noradrenalin reagiert im Myometrium vorzugsweise mit den alpha-Adrenozeptoren. In den eigenen Versuchen kann aus den Werten der Tab.IV abgeleitet werden, daß auch im Myometrium des Rindes und zwar in allen untersuchten Phasen, Oestrus - Dioestrus - Gravidität, Noradrenalin mit den alpha-Adrenozeptoren reagiert. Nach Blockade dieser Adrenozeptoren durch Phen-

tolamin (10 $\mu\text{g/ml}$ Nährlösung) kommt es zu keiner Stimulation durch Noradrenalin mehr. Die Wirkung von Oxytocin wird durch die alpha-Adrenozeptoren-Blockade nicht betroffen.

Andererseits wird die Reaktion der Myometriumstreifen durch die Blockade der beta-Adrenozeptoren nicht verstärkt. Dies zeigt, daß Noradrenalin im Myometrium des Rindes im Oestrus, Dioestrus und in der Gravidität nur über alpha-Adrenozeptoren wirksam wird.

Adrenalin dagegen reagiert im Myometrium des Rindes sowohl mit alpha-Adrenozeptoren als auch mit beta-Adrenozeptoren. Das Vorkommen von beta-Adrenozeptoren geht aus den Ergebnissen der Tab.VI hervor. Isoproterenol (2,5 $\mu\text{g/ml}$ Nährlösung) hemmt eindeutig die durch Oxytocin hervorgerufene Kontraktionen. Diese Hemmung tritt nach Blockade der beta-Adrenozeptoren nicht auf.

Die Wirkung des Adrenalins ist vom Zyklusstadium abhängig. Myometriumstreifen von Rindern während der Brunst und der Gravidität reagieren auf Zugabe von 2,5 bis 250 ng Adrenalin/ml Nährlösung mit dosisabhängigen Stimulation der Kontraktionsleistung. Erst bei einer Zugabe von 2,5 μg Adrenalin/ml Nährlösung tritt eine biphasische Reaktion ein, d.h. nach einer starken Anfangskontraktion ist eine totale Hemmung der Kontraktionen zu beobachten.

Die Stimulation durch 250 ng Adrenalin/ml Nährlösung tritt nach alpha-Adrenozeptoren-Blockade nicht mehr auf. Es kommt dabei aber auch zu keiner Hemmung des

kontraktilen Geschehens und auch die Blockade der beta-Adrenozeptoren verstärkt diese Reaktion nicht. Somit reagiert Adrenalin in Dosierungen bis 250 ng/ml Nährlösung hauptsächlich mit den alpha-Adrenozeptoren der Myometriummzellen. Die biphasische Reaktion nach 2,5 µg/ml Nährlösung wurde nach Blockade der alpha-Adrenozeptoren zu einer deutlichen Hemmung ohne Anfangskontraktion. Nach Blockade der beta-Adrenozeptoren hingegen kam es zu einer stärkeren Stimulation ohne anschließende Hemmung. Man kann aus diesen Befunden schließen, daß Adrenalin in höheren Dosierungen im Myometrium des Rindes während des Oestrus und der Gravidität sowohl mit alpha- als auch mit beta-Adrenozeptoren reagiert.

Aus den Werten der Tab.VII kann abgeleitet werden, daß Myometriummstreifen von Rindern während des Dioestrus auf Zugaben sowohl von 25 als auch von 250 ng Adrenalin/ml Nährlösung mit einer Hemmung der Spontankontraktionen reagieren. Bei einer Zugabe von 2,5 µg Adrenalin/ml Nährlösung tritt eine biphasische Reaktion ein. Die Hemmung der Spontankontraktionen durch 250 ng Adrenalin/ml Nährlösung tritt nach beta-Adrenozeptoren-Blockade nicht mehr auf, vielmehr wird eine Stimulation der Kontraktionsleistung beobachtet. Das zeigt, daß Adrenalin in Konzentrationen bis 250 ng/ml Nährlösung im Dioestrus auf beta-Adrenozeptoren einwirkt.

Die biphasische Reaktion nach 2,5 µg Adrenalin/ml Nährlösung wird nach Blockade der alpha-Adrenozeptoren zu einer deutlichen Hemmung und nach Blockade der beta-Adrenozeptoren zu einer stärkeren Stimulation ohne folgende

Hemmung. Nach diesen Untersuchungsergebnissen reagiert Adrenalin in höheren Dosierungen im Myometrium des Rindes während des Dioestrus sowohl mit alpha- als auch mit beta-Adrenozeptoren.

Zusammenfassend läßt sich aus den dargelegten Ergebnissen ableiten, daß die Myometriumzellen des Rindes alpha- und beta-Adrenozeptoren besitzen. Noradrenalin reagiert im Oestrus, Dioestrus und in der Gravidität nur mit alpha-Adrenozeptoren.

Dies spricht dafür, daß Impulse des sympathischen Nervensystems im Myometrium des Rindes unabhängig vom Zyklus oder Graviditätsstadium in der Regel eine stimulatorische Wirkung haben.

Adrenalin hingegen reagiert während des Oestrus und der Gravidität in Mengen bis zu 250 ng/ml Nährlösung allem Anschein nach nur mit alpha-Adrenozeptoren, im Dioestrus dagegen nur mit beta-Adrenozeptoren. In höheren Konzentrationen (< 250 ng Adrenalin) stimuliert Adrenalin in allen untersuchten Stadien sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren.

Über die Bedeutung dieser Reaktion im Fortpflanzungsgeschehen des Rindes sind keine gesicherten Angaben zu machen. Als Hypothese bietet sich an, daß in Situationen, die zu einer erhöhten Adrenalin-Ausschüttung aus dem Nebennierenmark oder den chromaffinen Zellen führen, der Uterus durch eine zunächst einsetzende Kontraktion fixiert wird. Durch die sich anschließende Hemmung der Kontraktilität könnten dann die metabolischen Veränderungen in den Myometriumzellen wieder ausgeglichen werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die vorliegenden Ergebnisse von in-vitro Untersuchungen am Myometrium des Rindes zeigen, daß die glatten Muskelzellen der Gebärmutter sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren besitzen.
2. Der Neurotransmitter der sympathischen, postganglionären Neurone, Noradrenalin (25 - 250 ng/ml Nährlösung) reagiert im Oestrus, Dioestrus und während der Gravidität nur mit alpha-Adrenozeptoren. In allen Phasen ist der stimulatorische Effekt des Noradrenalins durch Phentolamin (10 µg/ml Nährlösung), einen alpha-Blocker, aufzuheben.
3. Adrenalin (2,5 - 250 ng/ml Nährlösung) reagiert im Oestrus und in der Gravidität mit alpha-Adrenozeptoren. Diese Reaktion ist durch den alpha-Adrenozeptoren-Blocker Phentolamin aufzuheben. Im Dioestrus wirkt Adrenalin (25 - 250 ng/ml Nährlösung) auf beta-Adrenozeptoren.
4. In der Konzentration von 2,5 µg/ml Nährlösung führt Adrenalin in allen Phasen des generativen Geschehens zu einer biphasischen Reaktion. Die Stimulation der biphasischen Reaktion wird durch Phentolamin (10 µg/ml Nährlösung) geblockt, während die Inhibition durch Propranolol (10 µg/ml Nährlösung) aufgehoben wird.
5. Isoproterenol (2,5 µg/ml Nährlösung) stimuliert in allen untersuchten Phasen beta-Adrenozeptoren. Diese Stimulation wird durch Propranolol (10 µg/ml Nährlösung) aufgehoben.

VII. SUMMARY

1. Uterine smooth muscle cells of cattle have both alpha-adrenoceptors and beta-adrenoceptors.
2. Noradrenaline in doses up to 250 ng/ml organ bath stimulated the bovine myometrium in estrous, diestrous and pregnancy probably by activation of alpha-adrenoceptors. This effect was abolished by phentolamin (10 µg/ml organ bath).
3. Adrenaline in lower doses up to 250 ng/ml organ bath stimulated the smooth muscle cells of the bovine uterus in estrous and pregnancy by activating alpha-adrenoceptors. This effect again was abolished by phentolamin (10 µg/ml organ bath). However, in muscle strips of the bovine uterus in diestrous adrenaline inhibited spontaneous motility probably by activation of beta-adrenoceptors.
4. Higher concentrations of adrenaline (< 2,5 µg/ml organ bath) show both first a stimulatory and second an inhibitory effect in all stages of the estrous cycle investigated. The stimulatory effect was abolished by phentolamin (10 µg/ml organ bath), the inhibitory effect by propranolol (10 µg/ml organ bath).
5. Isoproterenol (2,5 µg/ml organ bath) inhibited in all cases the spontaneous motility of the bovine uterus. This inhibition was abolished by propranolol (10 µg/ml organ bath).

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Adham, N. (1969). Autonomic innervation of the rat vagina, cervix and uterus and its cyclic variation. Amer. Jour. of obstet. and gynecology 104, 508 - 516
- Ahlquist, R.P. (1948). A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol. 153, 586 - 600
- Benesch, F. und Steinmetzer, K. (1936). Über die Registrierung der Uteruskontraktionen beim lebenden Rind nach Chinin- und Lentinwirkung. Wiener Tierärztliche Wochenschrift 23, 225 - 228
- Blootevogel, W. (1927). Zyklische Veränderungen im Ganglion cervicale uteri der Maus. Anat. Anz. 63, 199
- Bonnier, G. und Tedin, O. (1957). Biologisk variationsanalys Bonniers Stockholm
- Bülbring, E., Casteels, R., Kuriyama, H. (1968). Membrane potential and ion content in cat myometrium. Response of the myometrium to adrenaline and noradrenaline. Brit. J. Pharmacol. 34, 388 - 407
- Bülbring, E. (1970). In Smooth Muscle. Chapt. 13 Table 2 Edward Arnold Ltd. London
- Caldeyro-Barca, R. und Poseiro, J.J. (1965). Regulation of myometrial activity in pregnancy. In Muscle. Ed. W.M. Paul, E.E. Daniel, E.M.

- Kay and G. Mockton. pp. 317 - 347. Pergamon Press Oxford.
- Clark, A.J. (1933). Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects.
J. Physiol. (London) 80, 10 - 11
- Csapo, A. (1961 a). The in-vivo and in-vitro effects of estrogen and progesterone on the myometrium. In Mechanism of Action of Steroid-Hormones. Ed. Villee, C.A. & Engel, L.L. pp 126 - 147 Pergamon Press Oxford
- Cupps, P.T. und Asdell, S.A. (1944). Changes in the physiology and pharmacology of the uterine muscle of the cow in relation to the estrus cycle. Jour. Anim. Sci 3, 351-357
- Dale, H.H. (1906). On some physiol. actions of ergots.
J. Physiol. (London) 34, 163 - 206
- Diamond, J. und Brody, M. (1966 b). Hormonal alteration of the response of the rat uterus to catecholamines. Life Sci. 5, 2187 - 2193
- Dobbs, J.W. und Robison, G.A. (1968). Functional biochemistry of beta receptors in the uterus.
Fed. Proc. 27, 352 - 356
- Euler, U.S. von, (1946). A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relation to adrenaline and noradrenaline. Acta. physiol. scand. 12, 73-97
- Evans, E.J. und Miller, F.W. (1936). Uterine motility in the cow. Amer. J. Physiol. 116, 44 ff.

- Frankenhäuser, F. (1867). Die Nerven der Gebärmutter und ihre Endigung in glatten Muskelfasern.
Maucke, Jena 1 - 82
- Furchgott, R.F. (1967). The pharmacological differentiation of the adrenergic receptors.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139, 553 - 570
- Gillespie, J.S. (1962). Spontaneous mechanical and electrical activity of stretched and unstretched intestinal smooth muscle cells and their response to sympathetic nerve stimulation. J. Physiol. (London) 162, 54-75
- Gunn, J. A. (1944). The action of adrenaline and choline esters on the uterus of the sheep.
J. Physiol. (London) 103, 290 - 296
- Hays, R.L. und N.L. Van Demark (1953). Spontaneous motility of the bovine uterus.
Am. J. Physiol. 172, 553 - 562
- Hechter, O., Yoshinaga, H., Halkerstein, I.D.K. und Birchall, L. (1967). Estrogen - like anabolic effects of cyclic 3'5 adenosine monophosphate in isolated rat uterus.
Arch. Biochem. Biophys. 122, 449 - 465
- Hermansen, K. (1961). The effect of adrenaline, noradrenaline, isoprenaline on guinea-pig uterus.
Brit. J. Pharmacol. 16, 116 - 128
- Kao, Y. (1967). Ovarian hormones and resting potential of rabbit uterine smooth muscle.
Amer. H. Physiol. 207, 793 - 797

- Kuriyama, H.A. und Csapo, A. (1963). Effects of ions and drugs on cell membrane activity and tension in the post partum rat myometrium. J. Physiol. (London) 165, 575 - 592
- Langley, J.N. und Anderson, H.K. (1895). The innervation of the pelvic and adjoining viscera. Part. IV. The internal generative organs. J. Physiol. (London) 19, 122 - 130
-(1896 b) Part VI. The internal generative organs. J. Physiol. (London) 19, 372 - 384
- Lucchesi, B.R., Whitsitt, L.S., und Stickney, J.L. (1967). Antiarrhythmic effects of beta adrenergic blocking agents. Ann. N.J. Acad. Sci. 139, 940 - 948
- Mann, M. (1949). Symathin and the rat uterus. J. Physiol. (London) 110, 11 - 14
- Marshall, J.M. (1967). Comparative aspects of the pharmacology of smooth muscle. Fed. Proc. 26, 1104 - 1110
-(1968). Relation between the ionic environment and the action of drugs on the myometrium. Fed. Proc. 27, 115 - 119
- Maximow, A.A. und Bloom, W. (1957). Textbook of Histology, ed. 7, Philadelphia, W.B. Saunders Company, P 534 - 539
- Miller, J.W. (1967). Adrenergic receptors in the myometrium. Ann. N.J. Acad. Sci. 139, 788 - 798

- Miller, M.D. und Marshall, J.M. (1965). Uterine response to nerve stimulation; relation to hormonal status and catecholamines. Amer. J. Physiol. 209, 859 - 865
- Murad, F., Chi, Y.M., Rall, T.W. und Sutherland, E.W. (1962). Adenylcyclase. III. The effect of catecholamines and choline esters on the formation of adenosine 3'5 phosphate by preparations from cardiac muscle and liver. J.Biol.Chem. 237, 1233 - 1238
- Powell, C.E. und Slater, I.H. (1958). Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 480 - 488
- Reynolds, S.R.M. (1965). Physiology of the uterus. 2 nd. ed. Hafner, New-York
- Robison, G.A., Butcher, R.W. und Sutherland, E.W. (1967 a). Adenylcyclase as an adrenergic receptor. Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 703 - 723
- Robson, J.M. und Schild, H.D. (1938). Response of the cat uterus to the hormones of the posterior pituitary lobe. J. Physiol. (London) 92, 1 - 8
- Sachs, L. (1968). Statist. Auswertungsmethoden. Springer, Berlin
- Setekleiv, J. (1964). Uterine motility of the estrogenized rabbit. III. Response to hypogastric and splanchnic nerve stimulation. Acta physiol. scand. 62, 137 - 149

- Singhal, R.L. und Lafreniere, R. (1971). Studies on the role of adenosine 3'5-monophosphate in estrogen action on the uterus.
J. Pharmacol. exp. Ther. 180, 86 - 97
- Sjöberg, N.O. (1967). The adrenergic transmitter of the female reproductive tract.
Acta. physiol. scand. 70, Supplementum 305, 1-32
- Sutherland, E.W. (1956). Relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase, preparation and properties.
Proc. 3 rd. Int. Congr. Biochem. pp. 318 - 327, Academic Press New-York
- Tsai, T.H. und Fleming, W.W. (1964). The adrenotropic receptors of the cat uterus.
J. Pharmacol. (London) 143, 268 - 272
- Vogt, M. (1961). Transmitter released in the cat uterus by stimulation of the hypogastric nerves.
J. Physiol. (London) 179, 163 - 171
- Willems, J.L. und De Schaepdryver, A.F. (1966). Adrenergic receptors in the oestradiol and allyl-estrenol dominated rabbit uterus.
Arch. int. Pharmacodyn. 161, 269 - 274
-(1965). Adrenergic receptors in the progesterone dominated rabbit uterus.
Arch. int. Pharmacodyn. 157, 241 - 251
- Winters, L.M., Green, W.W. und Comstock, R.E. (1953). Prenatal development of the bovine.
Univ. Minn. Agric. Exper. Sta. Tech. Bull. 151 301 - 314

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung darf ich Herrn Professor Dr. M.W. Rüsse an dieser Stelle sehr herzlich danken.



LEBENS LAUF

Am 6. November 1944 wurde ich, Lothar Steiner, als Sohn des prakt. Tierarztes Dr. Gottfried Steiner und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Mayr, in Günzburg/Do. geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Dinkelscherben trat ich 1955 in das Humanistische Gymnasium St. Stephan in Augsburg ein und bestand dort 1964 das Abitur. Ein zweijähriger Militärdienst schloß sich an.

Von 1966 bis 1971 studierte ich in München Tiermedizin und erhielt im Oktober 1971 die Approbation zum Tierarzt.

Die Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation wurden in der Gynäkologischen-und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München unter Leitung von Herrn Professor Dr. M. Rüsse im Frühjahr 1971 begonnen und im Juli 1972 abgeschlossen.

